

Komorbiditeti i čimbenici rizika u migreni

Comorbidities and Associated Risk in Migraine

SANJA TOMASOVIĆ

Klinika za neurologiju, KB Sveti Duh, Zagreb

SAŽETAK _____ Pacijenti s migrenom imaju komorbiditete koji se nedovoljno istražuju i povezuju s oblikom migrenozne glavobolje. Ispitivanje povezanosti intenziteta boli s glavoboljom i učestalosti migrenoznih dana mjesečno (MDM) s komorbiditetima migrene novijeg je datuma i pridonosi našem razumijevanju migrene. Kronična migrena nastaje kronifikacijom epizodne migrene, odnosno povećanjem frekvencije dana glavobolja na 15 i više dana mjesečno. Pretkazatelji za progresiju epizodne migrene u kroničnu jesu sljedeći čimbenici rizika: povećanje frekvencije glavobolje, prekomjerna uporaba analgetika, pojava kutane alodinije i pretilost, a od komorbiditeta najčešće kronični bolni sindromi izvan područja glave, anksioznost i depresija. Osim ovih navedenih, rađena su istraživanja koja pokazuju da kardiovaskularni, neurološki, gastrointestinalni i dermatološki komorbiditeti imaju utjecaj na dužinu i jačinu migrenoznih glavobolja. Jedno od njih je studija MAST čiji su rezultati potrebni kako bi se razumio uzročni slijed odnosa (izravna uzročnost, obrnuta uzročnost, zajednička temeljna predispozicija), potencijalna zbunjujuća uloga zdravstvenih savjetovanja i liječenja te potencijalna pristranost u otkrivanju.

KLJUČNE RIJEČI: kronična migrena, komorbiditeti, čimbenici rizika

SUMMARY _____ Migraine has many presumed comorbidities which have rarely been compared between samples with and without migraine. Examining the association between headache pain intensity and monthly headache day (MHD), frequency with migraine comorbidities is novel and adds to our understanding of migraine comorbidity. Chronic migraine is caused by chronification of the episodic migraine, i.e., by increasing the frequency of headache days to 15 and more per month. The following risk factors are predictors for the progression of an episodic migraine to a chronic form: increased frequency of headaches, excessive use of analgesics, cutaneous allodynia and obesity, as well as some comorbidities, including chronic pain syndromes outside the cephalic area, anxiety and depression. We can also mention cardiovascular, neurological, gastrointestinal and dermatological comorbidities. In regression models controlled for sociodemographic variables, all conditions studied were reported more often by those with migraine. Whether entered into the models separately or together, headache pain intensity and MHD frequency were associated with increased risk for many conditions. Future work is required (MAST Study) to understand the causal sequence of relationships (direct causality, reverse causality, shared underlying predisposition), the potential confounding role of healthcare professional consultation and treatment, and potential detection bias.

KEY WORDS: chronic migraine, comorbidities, risk factors



Migrena je česta onesposobljavajuća bolest (1). Podaci o globalnom opterećenju bolesti iz 2016. otkrili su da je migrena drugo onesposobljavajuće stanje na svijetu. Dijeli se na epizodnu migrenu (EM) ili kroničnu migrenu (KM) koja se uglavnom temelji na broju migrenoznih dana mjesečno (MDM) (1, 2).

Prisutnost komorbiditeta je veća od slučajne povezanosti između dva stanja kod iste osobe (2). Mnogo je popratnih bolesti povezanih s migrenom, uključujući kardiovaskularne poremećaje (tj. moždani udar, infarkt miokarda, psihijatrijski poremećaji, tj. depresija, anksioznost, panični poremećaj, bipolarni poremećaj, poremećaji osobnosti, pokušaji samoubojstva), neurološke bolesti (epilepsija), uvjeti spavanja (tj. nesanica, sindrom nemirnih nogu, apneja u spavanju, loša kvaliteta spavanja i trajanje), upalna stanja (alergijski rinitis, astma), kao i kronična

stanja boli (fibromialgija), uz mnoga druga (2, 3). Mnogi komorbiditeti identificirani su kao čimbenici rizika za napredovanje u kroničnu migrenu, a nedavni je rad pokazao da je kombinacija komorbiditeta ili „multimorbiditeta“ povezana s prekomjernom uporabom lijekova i KM-om (1 – 3). Pretkazatelji za progresiju epizodne migrene u kroničnu jesu sljedeći čimbenici rizika: povećanje frekvencije glavobolje, prekomjerna uporaba analgetika, pojava kutane alodinije i pretilost, a od komorbiditeta najčešće kronični bolni sindromi izvan područja glave, anksioznost i depresija (2, 3).

Najjači pretkazatelj za kronifikaciju migrene je učestalost napadaja glavobolje (2, 3). Često ponavljajuće epizode migrene mogu dovesti do centralne senzitivizacije, zato treba provoditi dugotrajnu profilaksu profilaktičima (više od 6 mjeseci) kako bi se zaustavila kronifikacija (2, 3). Prekomjerna

uporaba lijekova utječe na kronifikaciju migrene. Analgetici putem patofizioloških mehanizama dovode do ovisnosti, a različiti su za pojedine skupine analgetika. Uzimanje većih doza opijata, barbiturata, triptana povezano je s povećanim rizikom za progresiju migrene (2, 3). Nesteroidni protuupalni lijekovi u osoba koje imaju epizodnu migrenu do 10 dana mjesečno djeluju protektivno na kronifikaciju migrene, a u osoba s 10 – 14 dana migrenske glavobolje induciraju kroničnu migrenu. Kriteriji za postavljanje dijagnoze kronične migrene i glavobolje uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova (GUPUL) s obzirom na frekvenciju dana ne preklapaju se u potpunosti za sve skupine analgetika (2, 3). Kutana alodinija opisuje se kao subjektivno neugodan osjećaj koji se pojavljuje na koži nakon lokalnoga nebolnog podražaja. Smatra se da je uzrok u području glave centralna senzitivizacija u *nucleus tractus spinalis n. trigemini* i *n. thalami* (2, 3). Tom stanju pridonose učestali napadaji migrene koji nisu adekvatno liječeni na početku glavobolje triptanima i ubrzo migrena postaje djelomično refraktarna na dosadašnju terapiju (2, 3). Mnoga istraživanja upućuju na to da je pretilost čimbenik rizika za kronifikaciju migrene i veću frekvenciju migrene u odraslih i u djece (2, 3). Bolesnici s kroničnom migrenom, u usporedbi s bolesnicima s epizodnom migrenom, imali su visoki rizik za apneju u spavanju i time slabiju kvalitetu sna. Smatra se da poremećaji spavanja mogu biti predisponirajući čimbenik za učestale napadaje migrene i tako imati ulogu u progresiji migrene (2, 3). Kronični bolni sindromi izvan područja glave (primjerice, fibromialgija, vratni i slabinski bolni sindrom) najjači su negativni pretkazatelji za konverziju epizodne migrene u kroničnu i za trajanje postojeće kronične migrene (2, 3).

Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) studija je prospektivno, internetsko istraživanje koje je identificiralo američke uzorke populacije osoba s migrenom (koristeći modificiranu Međunarodnu klasifikaciju poremećaja glavobolje – 3 beta kriterija) i bez migrene (2). Prihvatljivi sudionici migrene u prosjeku su iznosili ≥ 1 MDM tijekom prethodna 3 mjeseca. Komorbiditeti „potvrđeni dijagnozom zdravstvenog radnika” bili su kardiovaskularni, neurološki, psihijatrijski, poremećaj spavanja, respiratorni, dermatološki, bol i dr. (1, 2). Procjene praćenja dovršene su nakon 6 i 12 mjeseci. Trenutna analiza koristi osnovni skup podataka o ispitanicima prikupljen od listopada 2016. do siječnja 2017. (2).

Analizama je obuhvaćeno 15 133 osoba s migrenom (73,0 % žena, 77,7 % bijelaca, prosječna dob 43 godine) i 77 453 kontrola (46,4 % žena, 76,8 % bijelaca, prosječna dob 52 godine).

Osobe s migrenom značajnije su ($p < 0,001$) prijavile nesanicu, depresiju, anksioznost, čir na želucu/GI krvarenje, anginu i epilepsiju između ostalih stanja (2). Povećavanje

intenziteta boli u glavobolji povezano je s popratnim bolestima povezanim s upalom (psorijaza, alergija), psihijatrijskim poremećajima (depresija, anksioznost) i uvjetima spavanja (nesanica). Povećana učestalost MDM-a povezana je s povećanim rizikom za gotovo sva stanja i najistaknutija među onima s komorbidnim želučanim čirevima/gastrointestinalnim krvarenjima, dijabetesom, anksioznošću, depresijom, nesanicom, astmom i alergijama/peludnom groznicom (2).

Razumijevanje specifičnih popratnih bolesti koje se javljaju s migrenom važno je iz nekoliko razloga. Identifikacija komorbiditeta migrene može pomoći u prepoznavanju zajedničkih ili preklapajućih genetskih i bioloških mehanizama bolesti koji mogu olakšati razvoj novih načina liječenja usmjerenih na podskupine (2). Podaci studije o epidemiologiji kronične migrene i ishodima (CaMEO) potvrdili su da se određene komorbidne bolesti češće javljaju među osobama s migrenom (1–3). Dodatnom analizom iste skupine podataka utvrđeno je da je prisutnost pojedinaca u nekim empirijski definiranim podskupinama komorbiditeta povezano s povećanim rizikom od progresije njihove glavobolje u kroničnu migrenu. Uz napredovanje bolesti, prisutnost komorbiditeta može zakomplicirati dijagnozu migrene, kao i ograničiti mogućnosti liječenja, primjerice, u slučaju kardiovaskularnih bolesti i uporabe lijekova triptana (4). Komorbiditeti i istovremeni zdravstveni problemi također pridonose opterećenju bolesti osobama s migrenom i mogu smanjiti kvalitetu života povezanu sa zdravljem i povećati njihov ekonomski teret (2 – 4).

Nekoliko je studija ispitalo stope pojedinačnih komorbiditeta uspoređujući ljude s migrenom i one bez. Podaci studije baze podataka primarne zdravstvene zaštite provedene u Škotskoj otkrili su da je vjerojatnije da će pacijenti s kroničnom migrenom (definirani drugačije od kriterija Međunarodnog odbora za glavobolju (ICHD) jer su pacijenti imali ≥ 4 recepta za migrenu u posljednjih 12 mjeseci) imati neki od komorbiditeta u usporedbi s kontrolnim bolesnicima. Raniji rad također je utvrdio da se učestalost nekih komorbidnih zdravstvenih problema povećavala s učestalošću dnevne glavobolje među osobama s migrenom. Taj se učinak vidio uspoređujući osobe s EM-om i KM-om te kod strukturiranja niskom, umjerenom i visokom MDM frekvencijom u onih s EM-om (1 – 4).

Studija o simptomima i liječenju migrene u Americi (MAST) provedena je kako bi se procijenili obrasci savjetovanja s migrenom, dijagnoze, liječenja i komorbidnog zdravstvenog opterećenja među reprezentativnim nekliničkim uzorkom ljudi s migrenom s prosjekom najmanje jednog dana glavobolje mjesečno (2). Dobiveni su i podaci o komorbidnim

zdravstvenim problemima iz kontrolnog uzorka bez migrene. Unutar kohorte migrene procijenio se utjecaj intenziteta boli od glavobolje, učestalost MDM-a i kombinirani učinak ovih varijabli na stope pojave komorbidnih zdravstvenih stanja. Cilj te studije bio je s pomoću ove analize, u velikom reprezentativnom uzorku ljudi s aktivnom migrenom i ljudi bez migrena, usporediti učestalost nekoliko stanja za koja se vjeruje da su komorbiditeti migrene, uključujući spavanje te kardiovaskularne, neurološke, psihijatrijske, respiratorne, dermatološke bolove i opća medicinska stanja. Osim toga, cilj je bio postaviti temelje za detaljnije proučavanje specifičnih stanja, stope komorbiditeta stanovništva kod osoba s aktivnom migrenom, kao i njihovoj povezanosti sa sociodemografijom i ključnim karakteristikama glavobolje – intenzitetom glavobolje i učestalošću glavobolje (2).

Kardiovaskularni komorbiditeti uključeni u ovu analizu bili su angina, bolest perifernih arterija, infarkt miokarda, hipertenzija i visoki kolesterol. Rizik od komorbidne angine povećavao se s godinama i bio je češći među muškarcima, rjeđe se javljao među zaposlenim ispitanicima i kako su prihodi kućanstva imali tendenciju rasta. U usporedbi sa skupinom s 1 – 4 MDM-a, mogućnosti za anginu bile su veće u svim skupinama s ≥ 5 MDM-a. Rizik od angine nije povezan s intenzitetom boli od glavobolje. Rezultati bolesti perifernih arterija slijedili su sličan obrazac za dob i spol, ali samo je kategorija 5 – 9 MDM u usporedbi s 1 – 4 dana bila povezana sa statistički značajno povećanim rizikom za ovo stanje. Intenzitet jake boli u glavobolji povezan je s gotovo 3 puta većom vjerojatnošću bolesti periferne arterije. Rezultati modeliranja infarkta miokarda slijedili su isti obrazac za sociodemografiju, a dodatni rizik povezan je samo s kategorijom 5 – 9 MDM, a nikako za ocjene intenziteta boli od glavobolje. Nalazi za hipertenziju i visoki kolesterol slijedili su isti obrazac za dob, spol, status zaposlenja i dohodak kućanstva, a osim toga, život u braku je povezan s povećanom vjerojatnošću za hipertenziju i povišeni kolesterol. Povećana učestalost MDM-a i jaki intenzitet boli u glavobolji bili su povezani s povećanim rizikom u pojedinačnim modelima i u kombiniranim modelima MDM-a i intenziteta boli od glavobolje (2 – 10).

Neurološki uvjeti u ovoj analizi bili su epilepsija i moždani udar ili TIA (2, 11). Zapošljavanje i povećanje dohotka u kućanstvu bili su povezani s nižom pojavnosti epilepsije, ali ocjena intenziteta boli od glavobolje i učestalost MDM-a uglavnom nisu bili povezani s istodobnom pojavom epilepsije; iznimka je da su mogućnosti za epilepsiju povezane s migrenom povećane za 15 – 20-dnevnu MDM skupinu. Izgledi za pojavu moždanog udara povećavali su se s godinama (posebno za one dobi ≥ 65 i kod muškaraca), dok su zapošljavanje i povećanje dohotka bili povezani

sa smanjenim vjerojatnostima pojave moždanog udara. Povećavanje učestalosti MDM-a povezano je s povećanim rizikom od moždanog udara ili TIA, a samo umjereni intenzitet boli u glavobolji (nasuprot niskom intenzitetu boli u glavobolji) povezan je sa smanjenim rizikom od moždanog udara (2, 11).

Opća medicinska stanja u ovoj analizi uključivala su čir na želucu/GI, krvarenje bubrega, nedostatak vitamina D i dijabetes. Za one koji imaju čir na želucu/GI, dob ispitanika i muškarci bili su povezani s povećanim vjerojatnostima, kao i povećana učestalost MDM-a te umjereni i jaki intenzitet boli u glavobolji. Što se tiče bolesti bubrega, povećana dob i muškarci bili su povezani s povećanim rizikom, a zapošljavanje s manjim rizikom, ali nije primijećena povezanost s učestalošću MDM-a ili ocjenom intenziteta boli od glavobolje (1, 2). Zbog nedostatka vitamina D, starija dob povezana je s povećanim rizikom, ali rizik je smanjen među muškarcima, nehispanicima, bijelcima i onima koji su oženjeni i zaposleni. Povećanje učestalosti pojave MDM-a i intenziteta glavobolje povezano je s povećanim rizikom. Stope dijabetesa povezane su s povećanjem dobi, muškošću i životom u braku, kao i porastom kategorije frekvencije MDM-a i jakom glavoboljom. Smanjeni rizik od dijabetesa povezan je s nehispaniskim stanovništvom, zapošljavanjem i povećanjem prihoda (2, 12).

Psihiijatrijski i uvjeti spavanja uključeni u ovu analizu bili su anksioznost, depresija i nesanica (12 – 16). Izgledi za anksioznost povećali su se među nižim dobnim skupinama i bili su niži za one u dobnoj skupini ≥ 65 . Biti muškarac, biti u braku, biti zaposlen i povećavati prihode kućanstva povezano je sa smanjenim rizikom od anksioznosti, dok je bijelac, povećana učestalost MDM-a te umjerena i jaka bol povezana s povećanim rizikom od anksioznosti. Izgledi za popratnu depresiju smanjivali su se s povećanjem dobi, stupanjem u brak, zapošljavanjem i povećanjem prihoda kućanstva (20 – 23). Kod bijelaca frekvencija MDM-a te umjerena i jaka bol povezani su s povećanim izgledima za depresiju. Izgledi za nesanicu povećavali su se s povećanjem dobi, povećavanjem kategorije učestalosti MDM-a, s umjerenim i jakim intenzitetom boli u glavobolji, a bili su niži među onima koji su bili u braku, zaposleni i povećavali su prihode (17 – 20).

U ovoj su analizi respiratorni uvjeti bili astma i alergija/peludna groznica (2). Rizik od astme bio je niži s povećanjem dobi jer nije bio Hispanac i bio je bijelac, a rizik je bio veći s porastom kategorije frekvencije MDM. Rizik od alergije/peludne groznice bio je veći s povećanjem dobi, povećanjem kategorije učestalosti MDM-a te umjerenim i jakim intenzitetom boli u glavobolji, a niži za bijele i oženjene ispitanike.

Dermatološki uvjeti u ovoj analizi bili su psorijaza i rozacea. Rizik od psorijaze nije bio povezan s dobi ili drugim demografskim obilježjima, osim što su muškarci (povećani rizik) i zaposleni (smanjeni rizik). Jedina kategorija frekvencije MDM koja je povezana s povećanim izgledom za psorijazu bila je skupina M-14 s 10 – 14, a jaka migrenska glavobolja također je povezana s povećanim izgledima. Povećavanje dobi i bijelost bili su povezani s povećanim rizikom od rozaceje, dok je biti muškarac povezan sa smanjenim rizikom. Samo su najviša kategorija frekvencije MDM (≥ 21) i umjereni intenzitet boli u glavobolji bili povezani s povećanim rizikom od rozaceje (2).

Uvjeti boli u ovoj analizi bili su artritis, osteoartritis i reumatoidni artritis (24). Sličan obrazac rezultata pronađen je za artritis i za reumatoidni artritis. Dob i muškarci bili su povezani s povećanim rizikom, kao i svaka kategorija frekvencije MDM. Jaki intenzitet boli od glavobolje kod artritisa (vrsta nije poznata) i umjeren intenzitet boli od glavobolje za reumatoidni artritis povezani su s povećanim rizikom, dok su bijelci, zaposleni i sve veći prihodi kućanstva povezani sa smanjenim rizikom (24). Uzorak rezultata za osteoartritis bio je jednak za dob i ostala sociodemografska stanja, osim što je muški spol bio povezan sa smanjenim rizikom za ovo stanje. Kao i kod artritisa (vrsta nepoznata), povećana kategorija učestalosti MDM-a i jaki intenzitet boli u glavobolji bili su povezani s većim izgledima za osteoartritis (24).

Tijekom proteklog desetljeća pojavilo se sve više literature koja ispituje učinak učestalosti glavobolje na stopu popratnih bolesti migrene i učinke odabranih komorbiditeta kod napredovanja glavobolje (2, 24 – 26). Nakon prilagodbe za sociodemografske varijable, kohorta s migrenom imala je otprilike tri puta veću vjerojatnost da će imati medicinsku dijagnozu nesanice, depresije, anksioznosti i čira na želucu/GI krvarenju. Oni s migrenom imali su najmanje dvostruko veću vjerojatnost da će imati medicinsku dijagnozu bolesti perifernih arterija, angine, alergija/peludne groznice, epilepsije, artritisa (vrsta nepoznata), moždanog udara ili TIA, reumatoidnog artritisa, astme i nedostatka vitamina D (2, 27 – 30). Također, utvrdilo se da je intenzitet boli u glavobolji povezan s većim rizikom za popratne bolesti, uključujući čir na želucu, upalne poremećaje (psorijaza, alergija) i psihijatrijske (anksioznost, depresija) te stanja spavanja (nesanica). Povećavanje frekvencije MDM-a povezano je s povećanim rizicima za gotovo sve uvjete. Ovaj je učinak bio istaknut među onima koji imaju čir na želucu/GI krvarenje, dijabetes, anksioznost, depresiju, nesanicu, astmu i alergije/peludnu groznicu.

Razumijevanje komorbiditeta utječe na kliničku skrb te otkrivanje patofiziologije i genetike bolesti. Zdravstveni

radnici trebaju biti oprezni u procjeni i liječenju popratnih bolesti (ili upućivanju na liječenje prema potrebi). Budući da je u mnogim slučajevima poznato da kompliciraju njegu i dovode do loših ishoda, prepoznavanje i liječenje popratnih bolesti može olakšati teret migrene i poboljšati razne ishode za pacijente, a ključna je sastavnica dobre kliničke prakse (29, 30).

Nekoliko drugih studija procijenilo je pojedinačna stanja i/ili komorbiditete s migrenom koji su također procijenjeni u ovoj MAST studiji. U velikoj epidemiološkoj analizi provedenoj u Škotskoj procijenjeni su komorbiditeti uočeni u onih s kroničnom migrenom u odnosu na ne-migrenske kontrole. U toj je analizi „kronična migrena“ definirana drugačije od definicije ICHD-a kao pacijenti koji su imali ≥ 4 recepta za migrenu u posljednjih 12 mjeseci, što je za razliku od trenutne MAST studije koja je koristila modificirane kriterije migrene ICHD-3 (2, 27 – 30). Ispitan je 31 komorbiditet i 7 stanja mentalnog zdravlja, od kojih je utvrđeno da se 25 od 31 zdravstvenog stanja i 3 od 7 mentalnih stanja češće javljaju kod osoba s migrenom. Omjeri vjerojatnosti uočeni u MAST studiji poklapaju se s mnogim popratnim bolestima procijenjenim u škotskoj studiji, što dodatno potkrepljuje ove rezultate.

Nadalje, nekoliko studija izvijestilo je da se stope popratnih bolesti povećavaju s učestalošću glavobolje na dan kod ljudi s migrenom u usporedbi s EM-om i KM-om i/ili raslojavanjem s EM-om, niskom, umjerenom i velikom učestalošću. Postojanje popratnih bolesti koje smo pronašli kod migrene općenito se podudara s podacima iz znanstvene literature iako se učestalost (bilo omjeri vjerojatnosti ili postoci) razlikuje ovisno o stanju i studiji, vjerojatno u nekim dijelovima i zbog metodoloških i mjernih problema kao razlike u ispitanim predmetima (2, 29, 30).

Intenzitet jake boli u glavobolji povezan je s povećanim rizikom od bolesti perifernih arterija, hipertenzije i visokoga kolesterola, ali nije pronađena povezanost za anginu i infarkt miokarda. Povećavanje učestalosti MDM-a povezano je s rastućim rizikom za anginu i hipertenziju. Nije utvrđena povezanost s frekvencijom MDM-a za bolesti perifernih arterija, infarkt miokarda ili visoki kolesterol.

U velikoj analizi škotske baze podataka, McLean i sur. utvrdio je da su stope bolesti perifernih arterija bile više u kontroli migrene u odnosu na nemigrenu (1,8 % u odnosu na 1,6 %); nalaz sličan ovom izvještaju (1,8 % naspram 1,2 %). U nedavnoj metaanalizi 16 kohortnih studija povećani su glavni neželjeni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji (prilagođeni omjer rizika 1,42, $p < 0,001$), učinak koji se uglavnom pripisuje povećanom riziku od moždanog udara i infarkta miokarda među onima s migrenom. Zanimljivo je da što je dulje razdoblje praćenja, to je veći

rizik od razvoja kardiovaskularnih ishoda.

U velikom danskom kohortnom istraživanju od 51 032 bolesnika s migrenom i 510 320 podudarnih kontrola praćenih tijekom 19 godina, migrena je bila povezana s povećanim rizikom od nekoliko kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, vensku tromboemboliju, atrijsku fibrilaciju i atrijsko treperenje. Povezanost ovih događaja je bila jača među ženama i onima s aurom. U drugoj studiji koja je uključivala bolesnike s primarnim poremećajima glavobolje, utvrđeno je da je OR moždanog udara 1,49 puta veća od one bez glavobolje (29, 30).

Migrena i kardiovaskularne bolesti imaju nekoliko zajedničkih etioloških veza, uključujući povećanu agregaciju trombocita, von Willebrandov faktor, stanja hiperkoagulabilnosti, otvoreni foramen ovale, zajedničku genetsku predispoziciju, veću učestalost kardiovaskularnih čimbenika rizika, endotelnu disfunkciju i povećanu osjetljivost na ishemijske ozljede. Uz to, kortikalna depresija koja se širi može predisponirati cerebralnu hipoperfuziju; iako to rijetko pada ispod ishemijskog praga u pravome migrenskom infarktu, aura može izravno pridonijeti razvoju moždanog udara. Međutim, u studiji DUST (nizozemska studija akutnoga moždanog udara) pacijenti s ishemijskim moždanim udarom koji su u anamnezi imali migrenu, nisu imali višak ateroskleroze u velikim žilama, što sugerira da mogu postojati drugi mehanizmi, osim makrovaskularne cerebralne ateroskleroze koji se mogu preklapati kod migrene i moždanog udara. Međutim, u ovom je istraživanju porast učestalosti MDM-a povezan s povećanim rizikom od moždanog udara/TIA.

Ocjene boli u glavobolji nisu povezane s povećanim rizikom za pojavu epilepsije ili za moždani udar/TIA. Također, nije bilo povezanosti između povećane učestalosti MDM-a i rizika od epilepsije. U MAST studiji epilepsija je zabilježena u 1,5 %, odnosno 0,6 % uzoraka migrene i nemigrene. Ovo otkriće bilo je slično nalazima iz obiteljske studije epilepsije Sveučilišta Columbia kada je relativni rizik od migrene i moždanog udara bio 2,4. Velika škotska analiza utvrdila je da se epilepsija pojavila u 2,0 % migrenske skupine i 0,9 % u skupini koja nije migrena (2, 5). Međutim, u analizi bolesnika s epilepsijom koji su upitani imaju li glavobolju, prevalencija migrene bila je 15 % i slična je brojkama prevalencije u općoj populaciji, ali daleko manja od one uočene u ovoj analizi (29, 30). Mehanizmi preklapanja epilepsije i migrene, poput mutacija gena za ionske kanale ili neurotransmitterske sustave, mogu pridonijeti popratnim bolestima (29, 30). Neki čimbenici rizika iz okoline, poput traumatične ozljede mozga, također mogu pridonijeti.

U velikoj populacijskoj studiji ljudi s vjerojatnom migrenom (na temelju kriterija ICHD-2) procjenjivali su spavanje

s pomoću Pittsburgh indeksa kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) (2, 29, 30). Rezultati su pokazali da je prevalencija loše kvalitete spavanja bila znatno veća među onima s migrenom i vjerojatnom migrenom nego među onima bez glavobolje (47,6 % [migrena], 35,4 % [vjerojatna migrena] naspram 21,0 % [ne-glavobolja], $p < 0,001$). Zanimljivo je da su u ovoj studiji oni s komorbidnom migrenom i lošom kvalitetom sna također imali statistički značajno veću prevalenciju anksioznosti i depresije te su imali napadae migrene koji su bili intenzivniji i dulji. Kao rezultat toga, razvijen je nedavni algoritam za upravljanje poremećajima spavanja i migrenom koji se usredotočuje na to da upravljanje spavanjem bude komplementarno s upravljanjem glavoboljom (2, 29, 30).

Mnoga su istraživanja primijetila povećanu depresiju i anksioznost kod pacijenata koji također prijavljuju migrenu (2, 28 – 30), a postoje dokazi koji podupiru da anksioznost i/ili depresija mogu utjecati povećavanjem učestalosti glavobolje (2, 28 – 30). U ambulantnim psihijatrijskim klinikama pacijenti s velikom depresijom praćeni su tijekom 10 godina (29). Glavobolja je dijagnosticirana na temelju ICHD-2 (dvogodišnja procjena) ili ICHD-3b (10-godišnja procjena). U odnosu na one bez migrene, oni s migrenom imali su smanjenu zdravstvenu kvalitetu života (dimenzija boli), veću ozbiljnost boli te veću težinu anksioznosti i depresije, od kojih je svaka bila neovisno povezana s migrenom. Kako se učestalost migrene povećavala, pacijenti s depresijom osjećali su sve više simptoma povezanih s boli. Nedavni pregled naglasio je dvosmjerni odnos između migrene i velike depresije, kao i paničnog poremećaja, te naglasio važnost probira za psihijatrijske popratne bolesti i integrirani pristup skrbi za upravljanje tim stanjima, uključujući povećani rizik od samoubojstva [20]. U škotskoj analizi McLeana i u ovoj MAST studiji, OR za anksioznost i depresiju približio se 3, što ukazuje na snažnu povezanost s migrenom (2).

Intenzitet jake boli u glavobolji povezan je s povećanim rizikom od alergije i psorijaze, ali nije pronađena povezanost s boli za astmu ili rozaceju (2, 28, 29). Povećavanje učestalosti MDM-a povezano je s povećanim rizikom od astme, alergije/peludne groznice i rozaceje, ali ne i za psorijazu (2).

Rinitis je povezan s migrenom i može se uskladiti s alergijama i peludnom groznicom. U studiji AMPP učestalost migrene povećana je kod onih koji su također prijavili rinitis (2). Pokazalo se da je rizik od astme u bolesnika s migrenom povećan u populacijskoj kohortnoj studiji na 6 647 odraslih bolesnika, a komorbidna astma povezana je s povećanim rizikom od nastanka KM-a (2, 29, 30).

Intenzitet jake boli u glavobolji povezan je s povećanim rizikom od pojave za sva tri stanja boli: artritis, osteoartritis

i reumatoidni artritis. Povećavanje učestalosti MDM-a također je povezano s povećanim rizikom od ovih proučavanih stanja boli.

Razumijevanje migrene i popratnih bolesti utječe na kliničku skrb.

Predloženo je nekoliko teorija da bi se objasnili temeljni mehanizmi koji bi mogli promovirati komorbidna stanja, uključujući predodžbu da jedna bolest može uzrokovati drugu, latentni modeli stanja mozga, zajedničko okruženje i zajedničko genetsko podrijetlo (28, 29). Mnogo je razloga zbog kojih je razumijevanje komorbiditeta važno kako za razumijevanje bolesti tako i za olakšavanje upravljanja bolestima. Komorbiditet može informirati i ograničiti liječenje. Primjerice, srčani komorbiditet može ograničiti sposobnost uporabe triptana, a komorbiditet GI može ograničiti mogućnost uporabe NSAIL-a (4 – 7). Međutim, saznanje da pacijent ima i migrenu i depresiju može kliničara navesti na razmatranje preventivnog izbora lijekova koji je ujedno i antidepresiv (12 – 15). Komorbiditet također može pomoći u predviđanju prognoze. Nekoliko popratnih bolesti identificirane su kao čimbenici rizika za novi nastup KM-a među osobama s EM-om. Identifikacija endo fenotipova konstelacijama komorbiditeta može olakšati genetska istraživanja. Konačno, komorbiditet doprinosi opterećenju

bolestima, kako na pojedinačnoj razini gdje je povezan s povećanim invaliditetom i smanjenom zdravstvenom kvalitetom života (17) tako i na društvenoj razini gdje je povezan s većim ekonomskim utjecajem i opterećenjem (30). Iako je utvrđeno da liječenje migrene poboljšava neke od ovih popratnih bolesti (primjerice, depresiju i anksioznost), manje je poznato poboljšava li ili smanjuje liječenje komorbiditeta učestalosti migrene, težinu ili povezanu invalidnost. Daljnje istraživanje ovih pitanja bilo bi dragocjeno za poboljšanje skrbi i ishoda pacijenta (2, 28 – 30).

Zaključci

Ovi su rezultati podsjetnik da osobe s migrenom mogu doživjeti širok raspon dodatnih bolesti i zdravstvenih problema kojima se također mora učinkovito upravljati te da se rizik od ovih problema povećava s povećanjem učestalosti dnevnih glavobolja i intenziteta boli u glavobolji. Značajno je razlikovati kauzalni slijed (izravna uzročnost, reverzna uzročnost, zajednička temeljna predispozicija), potencijalna zbunjujuća uloga liječenja migrene (tj. NSAIL mogu dovesti do čira na želucu), kao i zajednički faktori rizika ili potencijalna pristranost otkrivanja. Istraživanje putova koji pokreću ove popratne bolesti kod pacijenata s migrenom može dovesti do spoznaja koje pojašnjavaju patofiziologiju i poboljšavaju liječenje.

LITERATURA

1. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17(11):954–76. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3.
2. Buse D, Reed ML, Fanning KM i sur. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study *Headache Pain* 2020 Mar 2;21(1):23 DOI: 10.1186/s10194-020-1084-y
3. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23(7):455–68. DOI: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. PMID: 26309916.
4. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY i sur. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8(3):e020498. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020498.
5. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L i sur. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96. DOI: 10.1136/bmj.k96.
6. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914. DOI: 10.1136/bmj.b3914..
7. Sacco S, Ornello R, Ripa P i sur. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol* 2015;22(6):1001–11. DOI: 10.1111/ene.12701.
8. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH i sur. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610. DOI: 10.1136/bmj.i2610. Erratum in: *BMJ* 2016;353:i3411.
9. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a636. DOI: 10.1136/bmj.a636.
10. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR i sur. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. *Arch Intern Med* 2007;167(8):795–801. DOI: 10.1001/archinte.167.8.795.
11. Hu X, Zhou Y, Zhao H, Peng C. Migraine and the risk of stroke: an

- updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* 2017;38(1):33–40. DOI: 10.1007/s10072-016-2746-z.
12. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C i sur. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain* 2016;17:59. DOI: 10.1186/s10194-016-0649-2.
 13. Muneer A, Farooq A, Farooq JH, Qurashi MS, Kiani IA, Farooq JS. Frequency of Primary Headache Syndromes in Patients with a Major Depressive Disorder. *Cureus* 2018;10(6):e2747. DOI: 10.7759/cureus.2747.
 14. Chu HT, Liang CS, Lee JT, Yeh TC, Lee MS, Sung YF, Yang FC. Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross-Sectional Study. *Headache* 2018;58(3):407–415. DOI: 10.1111/head.13215.
 15. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A i sur. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(7):741–9. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312233.
 16. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders—a national population-based study. *Headache* 2008;48(4):501–16. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00993.x.
 17. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003;60(8):1308–12. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54.
 18. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000;55(5):629–35. DOI: 10.1212/wnl.55.5.629.
 19. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*. 1994;34(7):387–93. DOI: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3407387.x.
 20. Smitherman TA, Kolivas ED, Bailey JR. Panic disorder and migraine: comorbidity, mechanisms, and clinical implications. *Headache* 2013;53(1):23–45. DOI: 10.1111/head.12004.
 21. Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache* 2018;58(7):1030–9. DOI: 10.1111/head.13358.
 22. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain* 2017;18(1):50. DOI: 10.1186/s10194-017-0756-8.
 23. Martin VT, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Lipton RB. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2016;56(1):118–31. DOI: 10.1111/head.12731.
 24. Wang KA, Wang JC, Lin CL, Tseng CH. Association between fibromyalgia syndrome and peptic ulcer disease development. *PLoS One* 2017;12(4):e0175370. DOI: 10.1371/journal.pone.0175370.
 25. Zwart JA, Dyb G, Hagen K i sur. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol*. 2003;10(2):147–52. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00551.x.
 26. Lipton RB, Munjal S, Alam A i sur.. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline Study Methods, Treatment Patterns, and Gender Differences. *Headache* 2018;58(9):1408–26. DOI: 10.1111/head.13407.
 27. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
 28. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Poor sleep quality in migraine and probable migraine: a population study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):58. DOI: 10.1186/s10194-018-0887-6.
 29. Grassini S, Nordin S. Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization? *Behav Med* 2017;43(2):91–9. DOI: 10.1080/08964289.2015.1086721.
 30. Nguyen TV, Low NC. Comorbidity of migraine and mood episodes in a nationally representative population-based sample. *Headache* 2013;53(3):498–506. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02264.x.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Sanja Tomasović, dr. med.
 Klinika za neurologiju
 KB Sveti Duh
 Ulica Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb
 e-mail: stomasovic98@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. studenoga 2020./November 9, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. prosinca 2020./December 16, 2020

